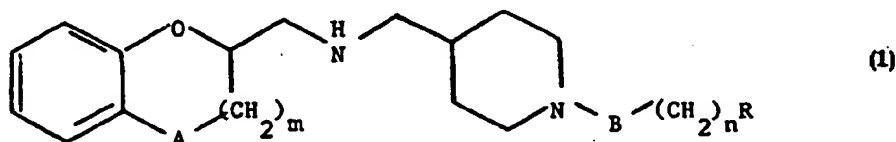


PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : <b>C07D 405/12, 411/12, A61K 31/445</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/18193</b> (43) Date de publication internationale: <b>18 août 1994 (18.08.94)</b>
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR94/00152</b> (22) Date de dépôt international: <b>10 février 1994 (10.02.94)</b> (30) Données relatives à la priorité: 93/01525                      11 février 1993 (11.02.93) <b>FR</b> (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR).</b> (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): <b>BIGG, Dennis [IE/FR]; 122, avenue de Lavour, F-81100 Castres (FR). CASTAN, Florence [FR/FR]; 1, impasse d'Empare, F-81100 Castres (FR). KOEK, Wouter [NL/FR]; Lotissement des Mignonades, F-81290 Viviers-les-Montagnes (FR). BONNAUD, Bernard [FR/FR]; 75, route de Pioch, F-81090 Lagarrigue (FR).</b> (74) Mandataire: <b>WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</b>	(81) Etats désignés: <b>AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b>  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	

(54) Title: **NOVEL HETEROCYCLIC AMINOMETHYL-4 PIPERIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION IN THERAPY**(54) Titre: **NOUVEAUX DERIVES HETEROCYCLIQUES DE L'AMINOMETHYL-4 PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE**

## (57) Abstract

Heterocyclic aminomethyl-4 piperidine derivatives corresponding to general formula (1), and the therapeutically acceptable salts of these molecules. The invention also concerns the use of compounds of general formula (1) in therapy and processes for their preparation.

## (57) Abrégé

Dérivés hétérocycliques de l'aminométhyl-4 pipéridine correspondant à la formule générale (1), ainsi que les sels thérapeutiquement acceptables de ces molécules. L'invention concerne également l'application des composés de formule générale (1) en thérapeutique et les procédés de préparation.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldovie	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

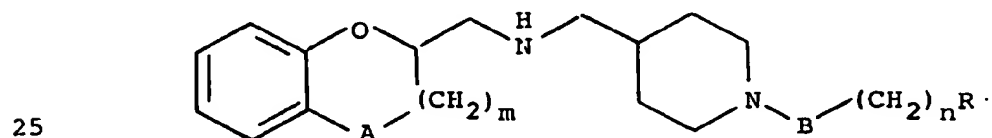
1

Nouveaux dérivés hétérocycliques de l'aminométhyl-4 pipéridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, un des sous-types de ré-  
cepteur sérotoninergique, jouent un rôle physiologique impor-  
5 tant. Aussi, comme le montrent les différents chapitres du  
livre "Brain 5-HT<sub>1A</sub> Receptors : Behavioural and Neurochemical  
Pharmacology" (Editeurs C.T. Dourish, S. Ahlenins, P.H. Hutson,  
Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1987), les agonistes 5-HT<sub>1A</sub>  
peuvent être utiles pour le traitement de l'anxiété, la dé-  
10 pression, les troubles du sommeil, les désordres vasculaires  
et cardiovasculaires, et la régularisation de la prise de  
nourriture. Les agonistes 5-HT<sub>1A</sub> sont également connus comme  
inhibiteurs de la sécrétion gastrique (J.S. Gidda, J.M. Schaus,  
EP.455.510 A2, 1991).

15 La présente invention, réalisée au Centre de Re-  
cherche Pierre Fabre, a pour objet de nouveaux composés chi-  
miques dotés d'activité agoniste aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, leur  
préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la for-  
20 mule générale 1 :



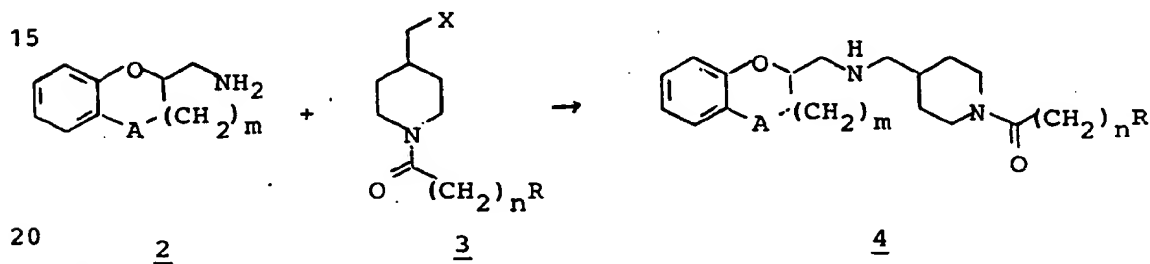
dans laquelle :

- 30 A représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un  
radical méthylène;  
m peut prendre les valeurs de 0 ou 1;  
B représente une fonction carbonyle (CO) ou un méthylène  
(CH<sub>2</sub>);  
n peut prendre les valeurs de 0 ou 1;  
35 R représente un radical cycloalkyle, monocyclique ou poly-  
cyclique, en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.

L'invention concerne également les sels des composés de formule générale 1 avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables. L'acide employé peut être, à titre d'exemple non limitatif, l'acide p-toiuènesulfo-  
5 nique, ou l'acide fumarique.

La présente invention concerne aussi bien les mélanges racémiques que les différents énantiomères des composés de formule générale 1 ainsi que leurs mélanges en toutes proportions.

10 Les composés de formule générale 1 où B représente un radical carbonyle, peuvent être préparés selon le schéma de réaction :



où

- A, m, n, et R sont définis comme ci-dessus.

- X représente un groupe nucléofuge tel que méthylsulfonyloxy, benzènesulfonyloxy, ou p-toluènesulfonyloxy.

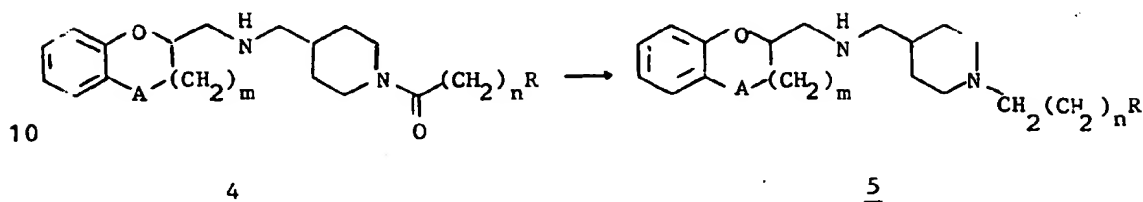
25 Les amines de départ 2 et les pipéridines de formule 3 peuvent être obtenues selon des méthodes classiques.

La réaction entre un composé de formule générale 2 et un composé de formule générale 3 s'effectue, soit en l'absence, soit en présence d'un solvant tel que le toluène, le xylène, le diméthylformamide ou l'acétonitrile, de préférence à une température comprise entre 50°C et 200°C, et éventuellement en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire ou minérale, telle qu'un carbonate ou hydrogénocarbonate alcalin. On obtient ainsi un composé de formule générale 4 qui correspond à la formule générale 1 lorsque

B représente une fonction carbonyle.

Les composés de formule générale 1 où B représente un méthylène, peuvent être préparés selon le schéma de réaction :

5



où A, m, n et R sont définis comme ci-dessus.

La réduction d'un composé de formule générale 4,  
 15 obtenu selon les méthodes décrites ci-dessus, s'effectue au moyen d'un hydrure simple ou complexe de bore ou d'aluminium, par exemple, l'hydrure double de lithium et d'aluminium, un complexe diborane/éther, ou le complexe diborane/sulfure de méthyle, ou tout autre moyen équivalent, au sein d'un solvant  
 20 inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane.

La réduction peut être effectuée à température ambiante ou accélérée par chauffage jusqu'à la température de reflux du solvant.

On obtient ainsi un composé de formule générale  
 25 5 qui correspond à la formule générale 1 lorsque B représente un méthylène.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Les analyses élémentaires et les spectres IR et  
 30 RMN confirment la structure des composés obtenus selon l'invention.

Exemple 1 : (1-Adamantanecarbonyl)-1 (1,4-benzodioxan-2yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine (composé n° 10; A = O, m = 1, B = CO, n = 0.

35 Dans un ballon de 250 ml; surmonté d'un réfrigérant, on introduit 2,70 g ( $1,63 \cdot 10^{-2}$  mole) d'amine 2 (A = O,

m = 1) et 7,05 g ( $1,63 \cdot 10^{-2}$  mole) de tosylate 3 (n = 0, R = 1-adamantyle, X = p-toluènesulfonyloxy). Le mélange est porté à 150°C pendant environ 2 heures. Ce brut réactionnel est ensuite solubilisé dans 50 ml de  $\text{CHCl}_3$ , puis traité par 50 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  à 10 %, et extrait. La phase aqueuse est ré-extraite par 50 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Les phases organiques sont réunies et lavées avec 2x100ml de  $\text{NaCl}/\text{H}_2\text{O}$ . Après séchage de la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$ , filtration et purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant :  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  = 90/10;  $R_f$  = 0,50) on récupère 2,60 g ( $6,12 \cdot 10^{-3}$  mole) de (1-adamantanecarbonyl)-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine. A 1,00 g ( $2,35 \cdot 10^{-3}$  mole) de ce produit, solubilisé à chaud dans 30 ml de EtOH, on ajoute 0,27 g ( $2,33 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide fumarique. La solution est concentrée et le sel est précipité par addition d'AcOEt. Après filtration, 2 lavages avec  $\text{Et}_2\text{O}$  et séchage, on obtient 0,60 g de l'hémifumarate du composé 10 sous la forme d'une poudre blanche.

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$  : 482,63

20 PF : 124 - 125°C

IR (KBr) :  $1623 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,94-1,06 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H); 1,67-1,99 (m,  $\text{CH}_2$  et CH, 18H); 2,51-2,87 (m,  $\text{CH}_2$ , 6H); 3,93-4,37 (m,  $\text{CH}_2$  et CH, 5H); 4,50-6,50 (large s, OH et NH, 2H); 6,54 (s,  $-\text{CH}=$ , 1H);

25 6,83-6,85 (m, CH arom, 4H)

Analyse élémentaire : % Calc. C 69,68 H 7,94 N 5,80

% Tr. C 68,23 H 8,10 N 5,68

% eau 1,38

% Cor. C 69,18 H 8,06 N 5,76

30

Exemple 2 : Cyclohexylacétyl-1 (1,4-benzodioxan-2yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine (composé n° 14; A = O, m = 1, B = CO, n = 1).

Dans un ballon de 250 ml, surmonté d'un réfrigérant, on introduit 4,06 g ( $2,46 \cdot 10^{-2}$  mole) d'amine 2 (A = O,

m = 1) et 9,70 g ( $2,46 \cdot 10^{-2}$  mole) de tosylate 3 (n = 1, R = cyclohexyle, X = p-toluènesulfonyloxy). Le mélange est porté à 180°C pendant environ 12 heures. Ce brut réactionnel est ensuite solubilisé dans 50 ml de  $\text{CHCl}_3$ , puis traité par

5 50 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  à 10 %, et extrait. La phase organique est ensuite lavée avec 2x50 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  à 10 %, puis avec 2x50 ml de  $\text{NaCl}/\text{H}_2\text{O}$ . Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , filtration et purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant :  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 90/10$ ;  $R_f = 0,42$ ) on récupère 3,40 g ( $8,80 \cdot 10^{-3}$

10 mole) de cyclohexylacétyl-1 (1,4-benzodioxan-2yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine. Ce produit est solubilisé à chaud dans 10 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$ . On ajoute une solution méthanolique d'acide paratoluènesulfonique monohydrate (1,33 g;  $7,00 \cdot 10^{-3}$  mole). La solution est concentrée et le sel est cristallisé à froid.

15 Après filtration, 2 lavages avec  $\text{Et}_2\text{O}$  et séchage, on obtient 3,20 g du p-toluènesulfonate du composé 14 sous la forme d'une poudre blanche.

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  : 558,74

20 PF : 216 - 217°C

IR (KBr) :  $1634 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,76-2,09 (m,  $\text{CH}_2$ , 16H); 2,27 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H); 2,37-4,74 (m,  $\text{CH}_2$  et CH, 13H); 6,78 (s, CH arom, 4H); 7,08 (d, CH arom,  $J_{\text{HH}} = 8,1 \text{ Hz}$ , 2H); 7,64 (d, CH arom,  $J_{\text{HH}} = 8,1 \text{ Hz}$ ,

25 2H); 8,90-9,45 (large s, OH et NH, 2H)

Analyse élémentaire : % Calc. C 64,49 H 7,58 N 5,01 S 5,74  
% Tr. C 64,71 H 7,62 N 5,12 S 5,84

Exemple 3 = (Cyclohexyl-2 éthyl)-1 (1,4-benzodioxan-2yl méthyl-aminométhyl)-4 pipéridine (composé n° 15; A = O, m = 1, B =  $\text{CH}_2$ , n = 1).

30

Cette réaction est effectuée sous atmosphère inerte. Dans un tricol de 100 ml, on introduit 0,29 g ( $7,63 \cdot 10^{-3}$  mole) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 10 ml de THF anhydre. On additionne goutte à goutte et à 0°C 1,97 g ( $5,10 \cdot 10^{-3}$  mole) du

35

composé 14 en solution dans 15 ml de THF anhydre. Après 48 heures à température ambiante, on traite par 50 ml d'AcOEt et 50 ml de NaOH 2N. La phase organique extraite est ensuite lavée avec 2x50 ml de NaCl/H<sub>2</sub>O. Après séchage de la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH = 90/9/1; R<sub>f</sub> = 0,26) on récupère 0,41 g (1,10.10<sup>-3</sup> mole) de (cyclohexyl-2 éthyl)-1 (1,4-benzodioxan-2yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine. Sur ce produit, solubilisé à chaud dans 10 ml de CH<sub>3</sub>OH, on ajoute une solution méthanolique d'acide fumarique (0,20 g; 1,72.10<sup>-3</sup> mole). La solution est concentrée et le sel précipite à froid après addition d'AcOEt. Après filtration, 2 lavages avec Et<sub>2</sub>O et séchage, on obtient 0,45 g du difumarate du composé 15 sous la forme d'une poudre blanche.

C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> : 604,70

PF : 214 - 215°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0,85-1,85 (m, CH<sub>2</sub>, 18H); 2,50-4,45 (m, CH<sub>2</sub> et CH, 13H); 6,53 (s, -CH=, 4H); 6,79-6,89 (m, CH arom, 4H); 7,50-10,50 (large s, H mobiles, 4H)

Analyse élémentaire : % Calc. C 61,57 H 7,33 N 4,63

% Tr. C 61,91 H 7,26 N 4,73

25 Exemple 4 : Cyclohexylacétyl-1 / [dihydro-3,4 2/H]-1-benzopyran-2yl) méthylaminométhyl]-4 pipéridine (composé n° 18; A = CH<sub>2</sub>, m = 1, B = CO, n = 1).

Dans un ballon de 250 ml, surmonté d'un réfrigérant, on introduit 5,34 g (3,27. 10<sup>-2</sup> mole) d'amine 2 (A = CH<sub>2</sub>, m = 1) et 10,15 g (2,58.10<sup>-3</sup> mole) de tosylate 3 (n = 1, R = cyclohexyle, X = p-toluènesulfonyloxy). Le mélange est porté à 170°C pendant environ 3 heures. Ce brut réactionnel est ensuite solubilisé dans 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis traité par 3 x 100 ml de NH<sub>4</sub>OH à 10 %.

35 La phase organique est ensuite lavée par 2 x 100 ml



de NaCl/H<sub>2</sub>O, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, concentrée et purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH = 90/9/1; R<sub>f</sub> = 0,45). On récupère 4,41 g (1,1.10<sup>-2</sup> mole) de composé 18. A 0,51 g (1,33.10<sup>-3</sup> mole) de ce produit solubilisé à chaud dans un minimum de CH<sub>3</sub>OH, on ajoute 0,23 g (1,21.10<sup>-3</sup> mole) d'acide paratoluènesulfonique en solution dans le CH<sub>3</sub>OH. On évapore partiellement le solvant. Le sel précipite à froid après addition d'éther isopropylique. Après filtration, 2 lavages avec Et<sub>2</sub>O et séchage, on obtient 0,42 g (7,54.10<sup>-4</sup> mole) de paratoluènesulfonate du composé 18, sous la forme d'une poudre blanche.

C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S : 556,77

PF : 160 - 162°C

15 IR (KBr) : 1645 cm<sup>-1</sup> (C = O)

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0,85-1,37 (m, CH<sub>2</sub>, 7H); 1,54-2,15 (m, CH<sub>2</sub>, 14H); 2,35 (s, CH<sub>3</sub>, 3H); 2,42-4,60 (m, CH<sub>2</sub> et CH, 10H); 6,78-7,05 (m, CH arom, 4H); 7,13 (d, J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, CH arom, 2H); 7,71 (d, J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, CH arom, 2H); 8,90 (large s, H

20 mobiles, 2H).

Analyse élémentaire : % Calc. C 66,87 H 7,96 N 5,03 S 5,76  
% Tr. C 67,21 H 8,02 N 5,07 S 5,75

Exemple 5 : Cyclohexylacétyl-1 (1,4-benzoxathian-2yl méthyl-aminométhyl)-4 pipéridine (composé n° 20, A = S, m = 1, B = CO, n = 1).

Dans un ballon de 250 ml, surmonté d'un réfrigérant, on introduit 5,73 g (3,16. 10<sup>-2</sup> mole) d'amine 2 (A = S, m = 1) et 9,3 g (2,36.10<sup>-2</sup> mole) de tosylate 3 (n = 1, R = cyclohexyle, X = p-toluènesulfonyloxy). Le mélange est porté à 180°C pendant environ 3 heures. Ce brut réactionnel est ensuite solubilisé dans 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis traité par 3 x 100 ml de NH<sub>4</sub>OH à 10 %.

La phase organique est ensuite lavée par 2 x 100 ml de NaCl/H<sub>2</sub>O, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, concentrée

et purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 90/9/1$ ;  $R_f = 0,45$ ). On récupère 3,04 g de composé 20. A 0,96 g ( $2,33 \cdot 10^{-3}$  mole) de ce produit solubilisé à chaud dans un minimum de  $\text{CH}_3\text{OH}$ , on

5 ajoute 0,40 g ( $2,10 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide paratoluènesulfonique en solution dans le  $\text{CH}_3\text{OH}$ . On évapore partiellement le solvant. Le sel précipite à froid après addition d'éther isopropylique. Après filtration, 2 lavages avec  $\text{Et}_2\text{O}$  et séchage, on obtient 1,10 g ( $1,91 \cdot 10^{-3}$  mole) de paratoluènesulfonate

10 de composé 20, sous la forme d'une poudre blanche.

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$  : 574,81

PF : 149 - 151°C

IR (KBr) :  $1642 \text{ cm}^{-1}$  (C = O)

15 RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,45-1,36 (m,  $\text{CH}_2$ , 8H); 1,68-2,23 (m,  $\text{CH}_2$ , 12H); 2,36 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H); 2,77-4,83 (m,  $\text{CH}_2$  et CH, 9H); 6,84-7,06 (m, CH arom, 4H); 7,16 (d,  $J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$ , CH arom, 2H); 7,70 (d,  $J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$ , CH arom, 2H); 9,04 (s, H mobiles, 2H).

20 Analyse élémentaire : % Calc. C 62,69 H 7,36 N 4,87 S 11,16  
% Tr. C 62,66 H 7,42 N 4,91 S 11,20

Exemple 6 : Cyclohexylacétyl-1 [ $\bar{7}$ (dihydro-2,3 benzofuran-2yl) méthylaminométhyl]-4 pipéridine (composé n° 24; A =  $\text{CH}_2$ ,

25 m = 0, B = CO, n = 1).

Dans un ballon de 250 ml, surmonté d'un réfrigérant, on introduit 1,24 g ( $8,31 \cdot 10^{-3}$  mole) d'amine 2 (A =  $\text{CH}_2$ , m = 0) et 3,26 g ( $8,28 \cdot 10^{-3}$  mole) de tosylate 3 (n = 1, R = cyclohexyle, X = p-toluènesulfonyloxy). Le mélange est

30 solubilisé dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane, puis porté à 90°-100°C pendant 5 heures. Ce brut réactionnel est ensuite solubilisé dans 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis traité par 3 x 100 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  à 10 %. La phase organique est ensuite lavée par 2 x 100 ml de  $\text{NaCl}/\text{H}_2\text{O}$ , séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée, concentrée

35 et purifiée par flash chromatographie sur gel de silice

(éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 90/9/1$ ;  $R_f = 0,35$ ). On récupère 0,89 g ( $2,40 \cdot 10^{-3}$  mole) de composé 24. Ce produit est solubilisé à chaud dans un minimum de  $\text{CH}_3\text{OH}$ , on ajoute 0,41 g ( $2,15 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide paratoluènesulfonique en solution dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ . On évapore partiellement le solvant. Le sel précipite à froid après addition d'éther isopropylique. Après filtration, 2 lavages avec  $\text{Et}_2\text{O}$  et séchage, on obtient 0,71 g ( $1,31 \cdot 10^{-3}$  mole) du paratoluènesulfonate du composé 24 sous la forme d'une poudre blanche.

10  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  ; 0,28  $\text{H}_2\text{O}$  : 547,78

PF : 158-160°C

IR (KBr) :  $1645 \text{ cm}^{-1}$  (C = O)

RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,90-2,14 (m,  $\text{CH}_2$ , 18H); 2,37 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H);

2,40-5,31 (m,  $\text{CH}_2$  et CH, 9H); 6,77-6,91 (m, CH arom., 2H);

15 7,08-7,27 (m, CH arom., 4H); 7,19 (d, CH arom.  $J_{\text{HH}} = 8,06 \text{ Hz}$ , 2H); 7,75 (d, CH arom.,  $J_{\text{HH}} = 8,06 \text{ Hz}$ , 2H); 9,01 (large s, NH et OH, 2H).

Analyse élémentaire : % Calc. C 66,39 H 7,80 N 5,16 S 5,91

% Tr. C 65,75 H 7,84 N 5,12 S 5,99

20 % eau 0,93

% Cor. C 66,37 H 7,81 N 5,17 S 6,05

Le tableau 1 ci-après résume les principaux produits synthétisés qui illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Tableau 1

Composé n°	A	m	B	n	R	Sel	PF (°C)
1	O	1	CO	0	cyclopropyle	p-toluènesulfonate	194-195
2	O	1	CH <sub>2</sub>	0	cyclopropyle	difumarate	169-170
3	O	1	CO	0	cyclobutyle	p-toluènesulfonate	153-155
4	O	1	CO	0	cyclopentyle	p-toluènesulfonate	181-183
5	O	1	CH <sub>2</sub>	0	cyclopentyle	difumarate	202-204
6	O	1	CO	0	cyclohexyle	p-toluènesulfonate	211-213
7	O	1	CH <sub>2</sub>	0	cyclohexyle	difumarate	215-216
8	O	1	CO	0	cycloheptyle	p-toluènesulfonate	220-222
9	O	1	CH <sub>2</sub>	0	cycloheptyle	difumarate	195-197
10	O	1	CO	0	1-adamantyle	hemifumarate	124-125
11	O	1	CH <sub>2</sub>	0	1-adamantyle	difumarate	218-219
12	O	1	CO	1	cyclopentyle	p-toluènesulfonate	194-196
13	O	1	CH <sub>2</sub>	1	cyclopentyle	difumarate	186-188
14	O	1	CO	1	cyclohexyle	p-toluènesulfonate	216-217
15	O	1	CH <sub>2</sub>	1	cyclohexyle	difumarate	214-215
16	O	1	CO	1	1-adamantyle	p-toluènesulfonate	246-248
17	O	1	CH <sub>2</sub>	1	1-adamantyle	difumarate	218-220
18	CH <sub>2</sub>	1	CO	1	cyclohexyle	p-toluènesulfonate	160-162
19	CH <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	1	cyclohexyle	difumarate	224-226
20	S	1	CO	1	cyclohexyle	p-toluènesulfonate	149-151
21	S	1	CH <sub>2</sub>	1	cyclohexyle	difumarate	208-210
22	O	1	CO	0	3-noradamantyle	p-toluènesulfonate	217-219
23	O	1	CH <sub>2</sub>	0	3-noradamantyle	difumarate	199-201
24	CH <sub>2</sub>	0	CO	1	cyclohexyle	p-toluènesulfonate	158-160

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

Ainsi, ils ont fait l'objet d'une étude portant sur leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT<sub>1A</sub>.

L'étude de la liaison au récepteur 5-HT<sub>1A</sub> est réalisée comme décrit par Sleight et Peroutka (Naunyn-Schneideberg Arch. Pharmacol., 343, 106-116, 1991). Pour ces expérimentations, des cortex cérébraux de rat sont utilisés. Le cerveau est disséqué et le cortex est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C) maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39000 x g pendant 10 minutes, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans les mêmes conditions, l'homogénat est incubé pendant 10 minutes à 37°C puis centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans 80 volumes de tampon de réaction contenant : pargyline ( $10^{-5}$  M), CaCl<sub>2</sub> (4 mM) et acide ascorbique (0,1 %) dans du Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C). La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est 10 mg/tube.

Dans les expériences de saturation, les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de différentes concentrations de  $\text{L}^{-3}\text{H}_78\text{-OH-DPAT}$  (comprises entre 0,06 et 8 nM), 0,1 ml de tampon de réaction ou de 5-HT ( $10^{-5}$  M, pour déterminer la liaison non-spécifique) et 0,8 ml de tissu.

Les expériences de déplacement sont réalisées comme décrit par Sleight et Peroutka (Naunyn-Schneideberg Arch. Pharmacol., 343, 106-116, 1991). Toutes les dilutions des produits à étudier sont réalisées dans le tampon de réaction. Les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de  $\text{L}^{-3}\text{H}_78\text{-OH-DPAT}$  (0,2 nM), 0,1 ml de produit à tester 6-7 concentrations (dilutions successives au 1/10) et 0,8 ml de tissu. Si l'affinité présumée des produits se situe dans le domaine nanomo-

laire, la plus faible concentration testée est  $10^{-11}$  M, si le produit a une affinité présumée faible, la plus forte concentration testée est  $10^{-4}$  M. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 30 minutes puis rapidement filtrés sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés avec 2 x 5 ml de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C). La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple et répétées au moins 3 fois.

La constante de dissociation ( $K_D$ ) et le nombre maximum de sites de liaison ( $B_{max}$ ) pour le radioligand sont estimés à partir des expériences de saturation en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND (Biosoft) (Munson et Rodbard, Anal. Biochem., 107, 220-239, 1980). Les constantes d'affinité ( $K_i$ ) des produits de référence sont estimées à partir des expériences de déplacement en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND. Cette méthode admet que la valeur du coefficient de Hill n'est pas différente de l'unité. Les données des expériences de déplacement sont analysées respectivement avec les modèles un site et deux sites et le F calculé permet de déterminer si le modèle deux sites est plus représentatif des données obtenues que le modèle un site. Les valeurs de  $pK_i$  sont données sous forme de moyenne  $\pm$  SEM de 3 à 5 expériences.

Le tableau 2 donne, à titre d'exemple, les  $pK_i$  5-HT<sub>1A</sub> pour certains dérivés de l'invention, par rapport à la Buspirone qui est utilisée en clinique.

Tableau 2 : Affinité pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>

	Composé n°	pKi
5	3	8,64
	7	8,67
	8	9,26
	11	8,49
	14	9,25
10	18	8,93
	20	8,94
	Buspirone	7,95

15 Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale 1 possèdent une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>1A</sub>.

L'activité centrale des composés de l'invention a été évaluée par leur capacité de provoquer le syndrome 5-HT, 20 qui est caractérisé par une flexion et une extension alternées des pattes avant (reciprocal fore-paw treading : FPT), la rétraction de la lèvre inférieure (lower-lip retraction : LLR) et par une posture où la surface ventrale de l'animal est en contact avec le sol de la cage avec les pattes arrières étendues (flat body posture : FBP). 25

Les expériences de l'évaluation du syndrome 5-HT sont réalisées chez le rat mâle (sprague Dawley) selon la méthode décrite par F.C. Colpaert et al. (Drug Dev. Res., 26, 21-48; 1992).

30 Le tableau 3 donne, à titre d'exemple, les doses actives (ED<sub>50</sub>) pour certains dérivés de l'invention par rapport à un produit de référence, la Buspirone.

Tableau 3 : Syndrome 5-HT

Composé n°	ED <sub>50</sub> : mg/kg ip		
	FBP	LLR	FPT
3	1,25	< 0,63	2,5
4	0,31	0,31	0,63
6	0,31	0,31	0,63
12	0,31	< 0,16	0,63
14	0,31	0,31	0,31
Buspirone	5,0	1,25	> 40

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale 1 possèdent, in vitro, une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>1A</sub>. In vivo, ils montrent une activité agoniste au niveau de ces récepteurs.

Les composés de l'invention peuvent donc être utiles pour le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, pour la régularisation de la prise de nourriture, pour la régulation de la sécrétion gastrique, et pour le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires tels que l'hypertension ou la migraine.

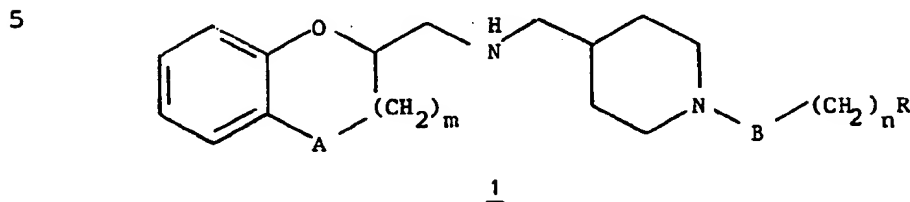
Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par voie orale, rectale ou parentérale, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, et contenir les excipients appropriés.

Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.



- REVENDICATIONS -

1 - Dérivés hétérocycliques de 1'aminométhyl-4 pipéridine correspondant à la formule générale 1 :



10

dans laquelle :

- A représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un radical méthylène;
- m peut prendre les valeurs de 0 ou 1;
- 15 B représente une fonction carbonyle (CO) ou un méthylène (CH<sub>2</sub>);
- n peut prendre les valeurs de 0 ou 1;
- R représente un radical cycloalkyle, monocyclique ou polycyclique, en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.
- 20 ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables et les mélanges racémiques, aussi bien que les différents énantiomères des composés et leurs mélanges en toutes proportions.

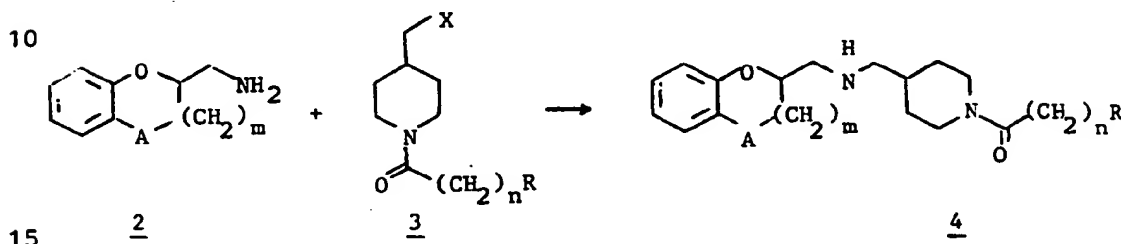
2 - Composés de formule générale 1 selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont choisis parmi :

- Cyclopropanecarbonyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- Cyclopropylméthyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylaminométhyl)-
- 30 4 pipéridine
- Cyclobutanecarbonyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- Cyclopentanecarbonyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- 35 - Cyclopentylméthyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine

- Cyclohexanecarbonyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- Cyclohexylméthyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- 5 - Cycloheptanecarbonyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- Cycloheptylméthyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine
- (1-Adamantanecarbonyl)-1 (1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- 10 - (1-Adamantylméthyl)-1 (1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- Cyclopentylacétyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine
- 15 - (Cyclopentyl-2 éthyl)-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- Cyclohexylacétyl-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine
- (Cyclohexyl-2 éthyl)-1 (1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- 20 - (1-Adamantylacétyl)-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- [1-Adamantyl]-2 éthyl]-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- 25 - Cyclohexylacétyl-1 [1,4-dihydro-3,4 2/[H]-1-benzopyran-2 yl) méthylaminométhyl]-4 pipéridine.
- (Cyclohexyl-2 éthyl)-1 [1,4-dihydro-3,4 2/[H]-1-benzopyran-2 yl) méthylaminométhyl]-4 pipéridine.
- Cyclohexylacétyl-1 (1,4-benzoxathian-2 yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine
- 30 - (Cyclohexyl-2 éthyl)-1 (1,4-benzoxathian-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine
- (3-Noradamantanecarbonyl)-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylaminométhyl)-4 pipéridine
- 35 - (3-Noradamantylméthyl)-1 (1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino-méthyl)-4 pipéridine

- Cyclohexylacétyl-1 [(dihydro-2,3 benzofuran-2-yl)méthyl-aminométhyl]-4 pipéridine.

3 - Procédé de préparation de composés selon les revendications 1 et 2, où B représente une fonction carbonyle, caractérisée en ce que l'on fait réagir une amine de formule générale 2 avec un composé de formule générale 3 :

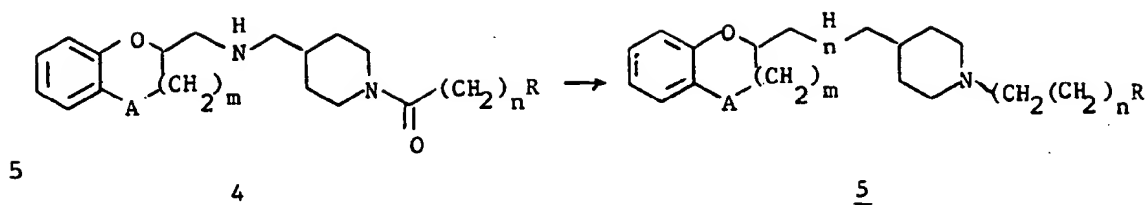


où :

- A, m, n et R sont définis comme ci-dessus.
  - X représente un groupe nucléofuge tel que méthylsulfonyloxy, benzènesulfonyloxy, ou p-toluènesulfonyloxy.
- 20 - les composés de formule générale 4 correspondent aux composés de formule générale 1 lorsque B représente une fonction carbonyle.

4 - Procédé de préparation de composés selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'une amine de formule générale 2 avec un composé de formule générale 3 s'effectue, soit en l'absence, soit en présence d'un solvant tel que le toluène, le xylène, le diméthylformamide ou l'acétonitrile, de préférence à une température comprise entre 50 et 200°C, et éventuellement en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire, ou minérale, telle qu'un carbonate ou hydrogénocarbonate alcalin.

5 - Procédé de préparation de composés selon les revendications 1 et 2, où B représente un méthylène, caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule générale 4 selon le schéma :



où :

- A, m, n et R sont définis comme ci-dessus.

10 - Les composés de formule générale 5 correspondent aux composés de formule générale 1 lorsque B représente un méthylène.

6 - Procédé de préparation de composés selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réduction d'un composé de formule générale 4 s'effectue au moyen d'un hydrure simple ou complexe de bore ou d'aluminium, par exemple, l'hydrure double de lithium et d'aluminium, un complexe diborane/éther ou le complexe diborane/sulfure de méthyle, ou tout autre moyen équivalent, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre la température ambiante et celle de reflux du solvant.

7 - A titre de médicaments nouveaux utiles, par exemple, pour le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, pour la régularisation de la prise de nourriture, pour la régularisation de la sécrétion gastrique, et pour le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires tels que l'hypertension ou la migraine, les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.

30 8 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 94/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 5 C07D405/12 C07D411/12 A61K31/445		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 5 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 447 292 (SYNTHELABO) 18 September 1991 see the whole document ---	1-8
A	EP,A,0 445 026 (ADIR CIE) 4 September 1991 see page 1 - page 3; example 6 ---	1-8
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.30, no.1, January 1987, WASHINGTON US pages 1 - 12 R.A. GLENNON 'Central Serotonin Receptors as Targets for Drug Research' see the whole document ---	1-8
A	US,A,4 910 302 (M.A. ABOU-GHARBIA) 20 March 1990 see the whole document ---	1-8
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 June 1994		13.06.94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 PatentAan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Ex. 31 6st eponl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Luyten, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 94/00152

(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP.A.0 452 204 (ADIR ET COMPAGNIE) 16 October 1991 see the whole document -----	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 94/00152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0447292	18-09-91	FR-A-	2659323	13-09-91
		AU-B-	632669	07-01-93
		AU-A-	7267091	12-09-91
		JP-A-	4217663	07-08-92
		US-A-	5179108	12-01-93
		US-A-	5272157	21-12-93
-----				
EP-A-0445026	04-09-91	FR-A-	2658823	30-08-91
		AU-B-	633696	04-02-93
		AU-A-	7137491	29-08-91
		CA-A-	2036978	28-08-91
		DE-D-	69101067	10-03-94
		JP-A-	4211681	03-08-92
		OA-A-	9483	15-11-92
		US-A-	5192775	09-03-93
		US-A-	5229398	20-07-93
US-A-	5229399	20-07-93		
-----				
US-A-4910302	20-03-90	NONE		
-----				
EP-A-0452204	16-10-91	FR-A-	2660657	11-10-91
		AU-B-	634368	18-02-93
		AU-A-	7414691	10-10-91
		CA-A-	2039937	10-10-91
		JP-A-	4224574	13-08-92
		OA-A-	9349	15-09-92
		US-A-	5252578	12-10-93
US-A-	5273994	28-12-93		
-----				

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 94/00152

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 C07D405/12 C07D411/12 A61K31/445

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 447 292 (SYNTHELABO) 18 Septembre 1991 voir le document en entier ---	1-8
A	EP,A,0 445 026 (ADIR CIE) 4 Septembre 1991 voir page 1 - page 3; exemple 6 ---	1-8
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.30, no.1, Janvier 1987, WASHINGTON US pages 1 - 12 R.A. GLENNON 'Central Serotonin Receptors as Targets for Drug Research' voir le document en entier ---	1-8
A	US,A,4 910 302 (M.A. ABOU-GHARBIA) 20 Mars 1990 voir le document en entier ---	1-8
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \* A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \* B document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \* C document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \* D document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \* E document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \* I document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \* X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \* Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \* Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 Juin 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13.06.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.O. Box 1 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel.: (+31-70) 340-2040, Ex. 31 631 ext. nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Luyten, H



# **RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande Internationale No

PCT/FR 94/00152

Citation DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 452 204 (ADIR ET COMPAGNIE) 16 Octobre 1991 voir le document en entier -----	1-8

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 94/00152

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication	
EP-A-0447292	18-09-91	FR-A-	2659323	13-09-91
		AU-B-	632669	07-01-93
		AU-A-	7267091	12-09-91
		JP-A-	4217663	07-08-92
		US-A-	5179108	12-01-93
		US-A-	5272157	21-12-93
-----				
EP-A-0445026	04-09-91	FR-A-	2658823	30-08-91
		AU-B-	633696	04-02-93
		AU-A-	7137491	29-08-91
		CA-A-	2036978	28-08-91
		DE-D-	69101067	10-03-94
		JP-A-	4211681	03-08-92
		OA-A-	9483	15-11-92
		US-A-	5192775	09-03-93
		US-A-	5229398	20-07-93
		US-A-	5229399	20-07-93
-----				
US-A-4910302	20-03-90	AUCUN		
-----				
EP-A-0452204	16-10-91	FR-A-	2660657	11-10-91
		AU-B-	634368	18-02-93
		AU-A-	7414691	10-10-91
		CA-A-	2039937	10-10-91
		JP-A-	4224574	13-08-92
		OA-A-	9349	15-09-92
		US-A-	5252578	12-10-93
		US-A-	5273994	28-12-93
-----				